

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2016/2017

STATUS DO DÉFICE DE VITAMINAS NO CONTEXTO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

Daniela Cristina Maia Antunes¹

Orientação: Prof. Dr. Gil Faria²

¹ Aluna do 6.º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: daniela.antunes.rg@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto

² Especialista em Cirurgia Geral no Hospital de Pedro Hispano, ULS Matosinhos.

Afiliação e Endereço: CHP-HSA e ICBAS (Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto)

Agradecimentos

No vencer de mais uma etapa da minha vida não poderia deixar de referir as pessoas que tanto me ajudaram neste percurso de aprendizagem.

Esta dissertação não representa apenas extensas horas de trabalho mas representa também todas as pessoas que atravessaram o meu percurso académico.

Queria agradecer à Universidade por me ter proporcionado a minha formação profissional. Muito obrigada pela oportunidade.

Queria agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Gil Faria por todo o apoio, disponibilidade e atenção que demonstrou. A forma como orientou, procurando sempre resolver as dificuldades que foram surgindo, foi essencial para a execução deste trabalho. O meu sincero obrigado.

A todos os meus amigos, principalmente ao meu namorado, por toda a força e apoio demonstrado, um obrigado.

À minha família por toda a força e incentivo, principalmente à minha mãe, que esteve presente nos momentos mais complicados, um grande OBRIGADO.

Lista de abreviaturas

| | |
|--------------|---|
| AACE | Associação Americana de Endocrinologistas |
| ASMBS | Sociedade Americana para Cirurgia Metabólica e Bariátrica |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| CUBN | Cubilina |
| DBP | |
| DM 2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| EFSA | European Safety Food Authority |
| EGF | Factor de crescimento da epiderme |
| FI | Factor intrínseco |
| HCY | Homocisteína |
| HTA | Hipertensão arterial |
| IBP's | Inibidores da bomba de prótons |
| IFN γ | Interferão gama |
| IL 1 | Interleucina 1 |
| IL 6 | Interleucina 6 |
| MMA | Ácido metilmalônico |
| PTH | Hormona da paratiróide |
| TCI | Transcobalamina I |
| TCII | Transcobalamina II |
| THF | Metiltetrahidrofolato |
| TNF α | Factor de necrose tumoral alfa |
| TOS | Sociedade Americana de Obesidade |
| VDR | Receptor da vitamina D |
| Vit B12 | vitamina B12 |

Índice

| | |
|--|----|
| Introdução | 7 |
| Consequências nutricionais pós-cirurgia bariátrica | 9 |
| Existência de défices pré-cirúrgicos | 9 |
| Fisiologia e Metabolismo da Vitamina D | 10 |
| Relação entre Vitamina D e obesidade | 16 |
| Como se define o défice de vitamina D | 17 |
| Como fazer a suplementação de vitamina D | 18 |
| Fisiologia e Metabolismo da Vitamina B12 | 19 |
| Sintomas e formas de apresentação do défice de vitamina B12 | 21 |
| Causas do défice de Vitamina B12 | 23 |
| Como se diagnostica o défice de vitamina B12 | 26 |
| Como se efetua o <i>screening</i> no pós-operatório e como se trata a deficiência vitamínica | 28 |
| Conclusão | 30 |
| Referências bibliográficas | 32 |

Status do défice de vitaminas no contexto de cirurgia bariátrica

Resumo:

A cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais eficaz no controlo e tratamento da obesidade severa. Porém, indivíduos submetidos a este procedimento apresentam maior risco de desenvolver deficiências nutricionais pela limitação na ingestão e absorção de nutrientes tais como as vitaminas B12 - hidrossolúvel e Vitamina D - lipossolúvel. Estas são responsáveis por uma elevada percentagem dos défices.

A vitamina B12 tem um papel fundamental no processo de eritropoiese e no metabolismo dos aminoácidos e ácidos nucleicos. O seu défice é uma das principais causas de anemia megaloblástica.

A vitamina D desempenha funções ao nível da imunidade, reprodução, secreção de insulina e diferenciação dos queratinócitos. Está também envolvida no transporte ativo de fosfato no intestino e na homeostase do cálcio. O seu défice provoca alterações do metabolismo do cálcio e fósforo: diminui a sua absorção no intestino, aumenta a atividade dos osteoclastos predispondo a um maior risco de fraturas e aumenta a reabsorção renal de cálcio e diminuição do fosfato sérico.

O objetivo deste artigo de revisão bibliográfica é clarificar conceitos relacionados com a cirurgia bariátrica: correlação da cirurgia com o défice de vitaminas e avaliação do metabolismo das vitaminas B12 e D na Obesidade.

Este pretende ser um artigo de revisão sistemática descritiva, desenvolvido com produção científica indexada nas seguintes bases electrónicas de dados: PUBMED e MEDLINEPLUS, com recurso também ao UPTODATE, MEDSCAPE, livros e teses já publicadas. A linha temporal abrangida pretende incorporar artigos publicados nos últimos 10 anos. As palavras-chave "Vitamin B12", "Vitamin D", "Bariatric surgery", "Obesity", "Vitamin D deficiency", "Vitamin B12 deficiency" irão direccionar a pesquisa deste artigo de revisão.

Abstract

Bariatric surgery is the most effective procedure to control and treat severe obesity. However, despite improvements in general health, patients are at a greater risk of developing nutritional deficiencies due to malabsorption of vitamins. Vitamin B12 (hydrosoluble) and vitamin D (liposoluble) constitute the major players in mediating these deficiencies. Besides playing a role in amino and nucleic acids metabolism, B12 deficiency leads to megaloblastic anaemia suggesting a key role in erythropoiesis. Vitamin D, on the other hand, regulates immunity, reproduction, insulin secretion and keratinocyte differentiation. A deficiency in vitamin D leads to disorders in the metabolism of calcium and phosphorus, which further reduces its absorption in the intestine. This leads to increased osteoclastic activity and consequent bone fracture, calcium reabsorption by the kidneys and a reduction of phosphorus blood levels.

This review aims at clarifying concepts related to bariatric surgery. It will focus on the correlation between bariatric surgery and vitamins, in particular, on the role of vitamin B12 and D in metabolism and obesity.

This review intends to be a descriptive and systematic summary of the current literature available in PUBMED, MEDLINE PLUS, UPTODATE, MEDSCAPE, books and thesis published on the topic within the last 10 years. The following Keywords were used as resources to search for topic-related themes: "Vitamin B12", "Vitamin D", "Bariatric surgery", "Obesity", "Vitamin D deficiency", "Vitamin B12 deficiency".

Introdução:

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS) a obesidade é a nova epidemia do século XXI. A OMS reconhece que a obesidade tem uma prevalência igual ou superior à desnutrição, e que caso não seja tomada nenhuma atitude de prevenção e tratamento desta patologia, em 2025 cerca de 50% da população será obesa. Em Portugal, 59,1% da população adulta (> 20 anos) apresentava excesso de peso e 24,0% são obesos. A prevalência de excesso de peso foi maior entre os homens (61,8%) do que entre as mulheres (56,6%). A proporção de homens e mulheres obesos foi de 21,6% e 26,3%, respectivamente. A OMS prevê que em 2020 em Portugal, 21% dos homens e 22% das mulheres serão obesos. O mesmo modelo, prevê que em 2030, 27% dos homens e 26% das mulheres serão obesos. ¹

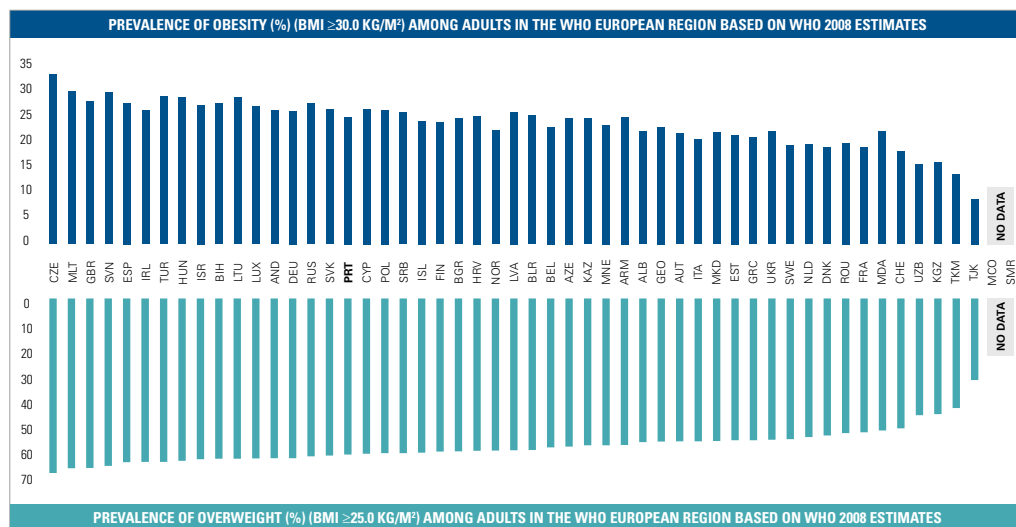


Figure 1 Prevalência de obesidade e excesso de peso nos adultos na Europa¹

Vários estudos demonstram uma forte associação entre obesidade e o aumento da mortalidade sendo tanto maior quanto maior o valor de IMC. ^{2,3} A obesidade particularmente a visceral está associada a uma aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão (HTA), dislipidemia, apneia do sono, doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral. ^{4 5}

Os indivíduos obesos apresentam um conjunto de fatores de risco cardiometabólico. Esses fatores incluem distúrbios do metabolismo de hidratos de carbono

hiperinsulinemia, resistência à insulina, DM2, aumento de triglicerídeos (TG's), diminuição da lipoproteína de HDL-c, obesidade abdominal, hipertensão arterial e distúrbios da coagulação. A coexistência de fatores de risco cardiometabólicos e obesidade deu origem a um novo termo síndrome metabólico.⁶

A fisiopatologia da obesidade é complexa e não está totalmente esclarecida. Está associada a fatores genéticos, ambientais, comportamentais, psicológicos e outros.⁷

Atualmente, a cirurgia bariátrica é considerada a melhor e mais eficaz opção para o tratamento da obesidade severa.^{8 9} Mas apesar dos *outcomes* de sucesso da cirurgia bariátrica não é recomendada para todas as pessoas com excesso de peso ou obesidade.

A cirurgia bariátrica e metabólica é recomendada para pessoas com:¹⁰⁻¹²

- Obesidade severa (**IMC > 40**) que não tenha respondido a outros tratamentos (dieta, exercício ou farmacológico) durante, pelo menos 1 ano.
- Obesidade classe 2 (**IMC > 35**), com doenças associadas à obesidade (DM2 2, dislipidemia, apneia do sono, HTA ou doenças osteoarticulares), que melhoram com o controlo de peso.
- Obesidade (**IMC > 30**), com doenças metabólicas associadas mal controladas (DM 2, dislipidemia ou HTA), com o objectivo simultâneo de redução de peso e controlo da doença metabólica.

A cirurgia bariátrica está associada a perdas de peso significativas, duradouras e a uma reversão eficaz das doenças associadas à obesidade. É o único tratamento que está associado com uma diminuição do risco de morte (por todas as causas).¹³⁻¹⁶

Na Europa, o bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB) representa um dos procedimentos metabólicos mais utilizados.^{17,18} Os mecanismos de perda de peso após a cirurgia não estão completamente esclarecidos. Alguns dos mecanismos estudados são: restrição da ingestão alimentar, má-absorção devido ao efeito anatómico do bypass e secreção de neuropéptidos (tais como a grelina, insulina e leptina) que causam supressão do apetite e alteração da taxa metabólica basal.^{6,19,20 21}

Consequências nutricionais pós-cirurgia bariátrica:

As deficiências nutricionais representam uma das complicações conhecidas da cirurgia bariátrica.^{19 22,23} Os défices mais comuns são: vitamina D, vitamina B12, ferro e folato.^{24,25 26} Este trabalho apenas focará no défice de Vitamina D e Vitamina B12 pois são os défices vitamínicos que ocorrem mais frequentemente e com uma relação descrita com a própria obesidade.

A magnitude e gravidade dos défices depende primariamente do tipo de procedimento cirúrgico – má-absorção induzida pela modificação do trato GI. Outros fatores relevantes são: a existência de défices pré-cirúrgicos, intolerância alimentar devido a náuseas (comum no pós operatório), modificação de hábitos alimentares, adesão ou não adesão a recomendações alimentares e suplementação no pós-operatório.^{27,28}

Existências de défices pré-cirúrgicos:

Apesar de existirem muitos estudos que avaliaram os défices nutricionais após cirurgia, são poucos os estudos que tenham avaliado quantitativamente o estado nutricional pré-operatório dos doentes.²⁸⁻³¹ A correção pré-operatória influencia a morbilidade e mortalidade pós-operatória.³²

De acordo com estudos recentes, a prevalência de défices pré-operatórios de Vitamina B12 é 13–18% e vitamina D é 25–99 %.^{27,32-34}

A obesidade pode ser considerada um estado de desnutrição devido ao défice de vitaminas e minerais. Paradoxalmente, o excesso de consumo energético está frequentemente associado a alteração do padrão de ingestão de micronutrientes e maior consumo de alimentos processados. A dieta de doentes obesos mostrou-se mais rica em gorduras, sal e hidratos de carbono sendo pobre em vegetais, fruta e peixe (que contribuiriam para a normal ingestão de vitaminas provenientes da dieta).^{28,35,36} A obesidade altera a absorção, o metabolismo, a distribuição e excreção de alimentos bem como o armazenamento e a disponibilidade de substratos metabólicos. Assim um estado de consumo calórico excessivo e estilo de vida sedentário associado aos défices nutricionais resulta na incapacidade de utilização adequada das calorias, toxicidade dos produtos do catabolismo resultando numa perpetuação de um ciclo vicioso que resulta em maior ganho de peso, distúrbios alimentares e síndrome metabólico.^{37,38}

Fisiologia e metabolismo da vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que se apresenta sob duas formas: vitamina D3 ou colecalciferol e vitamina D2 ou ergocalciferol. A vitamina D3 (a maior fracção da vitamina D) é sintetizada na pele sob influência da luz solar e uma pequena percentagem provém de fontes alimentares. A vitamina D2 obtém-se exclusivamente da dieta. Cerca de 80 a 90% das concentrações de vitamina D devem-se a produção exclusiva pela pele.³⁹

As vitaminas D3 e D2 são transportadas no sangue por uma glicoproteína, a proteína ligadora da vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*). A vitamina D3 é hidroxilada no fígado, formando 25(OH)D. Esta viaja acoplada à DBP sendo transportada para vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- α -hidroxilase e a CYP27B1 que é uma proteína mitocondrial da família do CYP450 que promove hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, formando a 1,25(OH)₂D que é a forma metabolicamente mais ativa.⁴⁰⁻⁴²

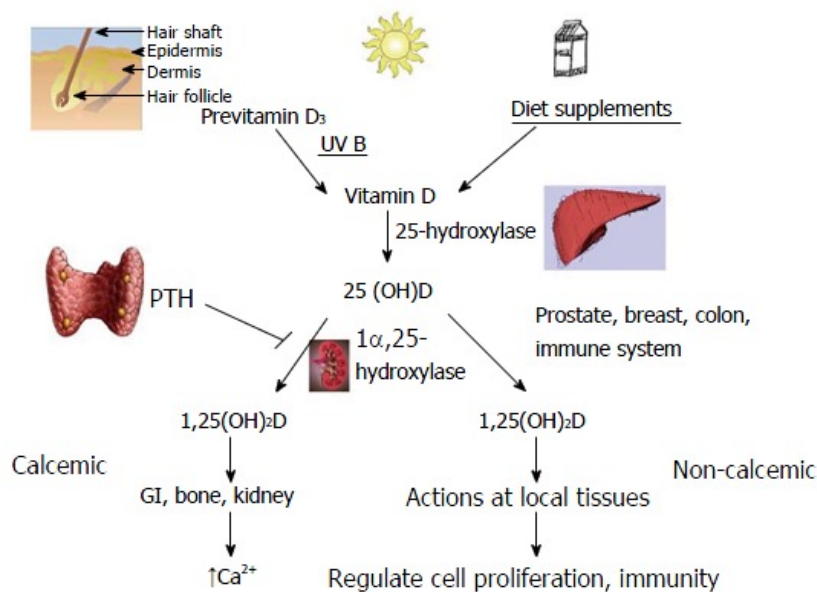


Figure 2: Metabolismo da Vitamina D⁴³

A CYP27B1 é expressa nas células dos túbulos renais proximais, onde a grande parte da 1,25(OH)₂D é sintetizada. A 25(OH)D ligada ao DBP é filtrada pelos rins e reabsorvida pelo túbulo renal proximal por “*megalin cubilin receptors*”. Nos rins, a expressão do gene *CYP27B1* é regulada principalmente pelos: níveis séricos de PTH,

hipofosfatemia, hipocalcemia e inibidas por hiperfosfatemia, pelo fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) e pela própria 1,25(OH)₂D.⁴⁴ A CYP27B1 também está presente noutros tecidos, entre eles as células da próstata, da mama, do cólon e células do sistema imune, células betapancreáticas, paratireoides, placenta, cérebro, células endoteliais e queratinócitos.⁴⁵ Nos outros tecidos, a 1,25(OH)₂D exerce funções autócrinas e parácrinas, e a regulação da *CYP21B* é PTH-independente, sendo regulada principalmente por citocinas e fatores locais específicos de cada célula, como interferon gama (IFN γ) e interleucina 1 (IL-1).⁴⁶

Os efeitos biológicos da 1,25(OH)₂D são mediados pelo seu receptor nuclear de alta afinidade (VDR, receptor de *vitamina D*). O VDR é expresso em quase todas as células humanas e parece participar, de maneira direta ou indireta na regulação de cerca de 3% do genoma humano.⁴⁷ Poucas células não apresentam receptores para vitamina D e a este grupo pertencem: os eritrócitos, células musculares estriadas e algumas células altamente diferenciadas do sistema nervoso central, como as células de Purkinje.⁴⁸ O metabolito ativo da vitamina D liga-se ao VDR, que por sua vez se liga ao receptor de ácido retinóico formando-se um complexo heterodimérico que liga a sequências nucleotídicas de DNA conhecidas por elementos responsivos de Vit D. A ligação da maquinaria de transcrição e receptor desencadeia a supra e/ou infra regulação da transcrição génica.^{44 49}

De acordo com Feldman et al⁴¹, o VDR, tal como outros membros da família de receptores nucleares, também apresenta respostas rápidas não genómicas. Pode atuar como receptor de membrana ou através de vias de segundos mensageiros como AMPc e MAP quinase por meio da indução de canais voltagem-dependente de transporte de iões como o cálcio. Esta via de sinalização celular tem resposta na ordem dos segundos e inclui o efeito na exocitose de insulina pelas células betapancreáticas, influencia as células musculares lisas e a rápida absorção de cálcio pelo epitélio duodenal, entre outros.^{41,44,49}

As suas ações fisiológicas ao nível do metabolismo ósseo são extensamente conhecidas. É uma das hormonas com papel fundamental na manutenção dos níveis de cálcio sérico, exercendo essa ação através da promoção da absorção de cálcio e fósforo a partir do intestino e da reabsorção óssea de cálcio.^{50,51}

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é uma hormona que atua a três níveis: intestinal, ósseo e renal. A nível intestinal este metabolito interage com o VDR e promove a absorção eficiente do cálcio proveniente da alimentação e secundariamente dos fosfatos.

Nos enterócitos a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a absorção ativa de cálcio no duodeno e absorção passiva no jejuno. O transporte intestinal de cálcio ocorre: por uma via transcelular de absorção ativa, dependente de ATP e saturável. A via de absorção passiva paracelular é independente de ATP e não saturável.⁵² O transporte ativo de cálcio envolve 3 mecanismos: 1) captação do cálcio pelos enterócitos através da expressão de proteínas (TRPV5 e TRPV6) envolvidas no transporte intracelular do ião; 2) ligação do Ca^{2+} a proteínas de ligação – calbindina DK9 e difusão para o citosol e 3) extrusão do cálcio através da membrana basolateral para o fluido extracelular via ATPase de membrana (PMCA 1b).⁵³ Esta via é regulada pelos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que induz a: TRPV5, TRPV6, calbindina DK9 e a PMCA 1b. Ocorrendo uma suprarregulação quando a ingestão de cálcio é baixa por aumento da secreção de PTH e consequente ativação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

No jejuno, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a expressão de claudinas intestinais (claudina 2 e claudina 12) que formam canais através dos quais o cálcio flui passivamente por gradiente de concentração. O aumento da difusão paracelular do cálcio ocorre quando a ingestão é alta ou quando a sua permanência no tubo digestivo é prolongada.⁵³⁻⁵⁶

Alguns estudos em humanos verificaram uma diminuição da capacidade de adaptação ao baixo aporte dietético de cálcio com a idade.⁵⁷⁻⁵⁹ Outros reguladores da via transcelular de absorção de cálcio incluem: estrogénios⁶⁰, hormona de crescimento⁶¹ e glicocorticóides⁶². Em média, aproximadamente um terço da quantidade de cálcio da dieta é absorvida pelo intestino humano, mas a fração real de cálcio absorvida depende de fatores discutidos acima, incluindo a *status* de vitamina D, idade e solubilidade do cálcio (por exemplo, pH do lúmen intestinal).⁶¹ O aporte diético diário de cálcio é de aproximadamente 1000 mg, dos quais 400 mg são absorvidos.¹⁹

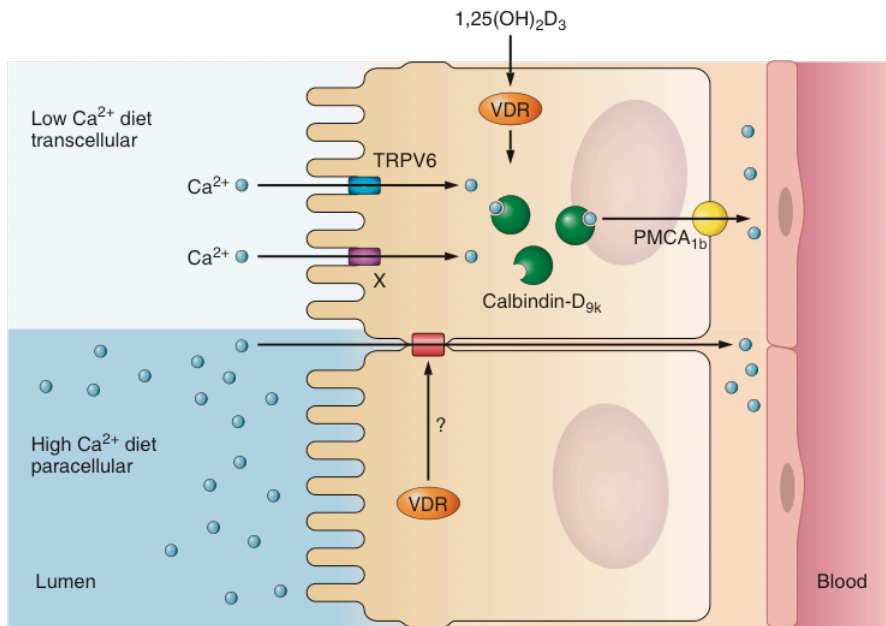


Figure 3: Efeitos da 1,25 (OH)₂D no intestino ⁵³

A nível ósseo, a 1,25(OH)₂D via VDR e fator nuclear κB promove a diferenciação e ativação de células mesenquimatosas e formação de osteoclastos maduros. Estes osteoclastos removem o cálcio e o fósforo do osso para manterem os níveis de cálcio e fósforo no sangue.^{63,64}

A nível renal, a maior parte do cálcio que é filtrado através do glomérulo será reabsorvido no túbulo proximal e distal resultando em apenas 1-2% de cálcio excretado na urina. Aproximadamente 65% do cálcio filtrado é reabsorvido passivamente nos túbulos proximais de uma maneira independente de 1,25(OH)₂D. Nos túbulos distais, a absorção de cálcio é regulada por 1,25(OH)₂D e PTH. A reabsorção de cálcio no túbulo proximal é passiva e segue um gradiente de sódio, enquanto que a reabsorção de cálcio no túbulo distal envolve um mecanismo transcelular ativo e se assemelha à absorção intestinal de cálcio.

Aproximadamente 80% do fosfato filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. O transporte de fosfato através do epitélio do túbulo proximal é mediado por co-transportadores de fosfato e de sódio NPT2a e NPT2c . Esta reabsorção de fosfato nos túbulos proximais é regulada por vários factores incluindo FGF23, PTH e 1,25(OH)₂D. PTH e FGF23 promovem a perda renal de fosfato ao diminuir a abundância do co-transportador sódio-

fosfato (NPT2a / 2c) na membrana apical: a PTH estimula a internalização e a degradação lisossomal desses transportadores enquanto que o FGF23 diminui sua expressão.^{47,53,65}

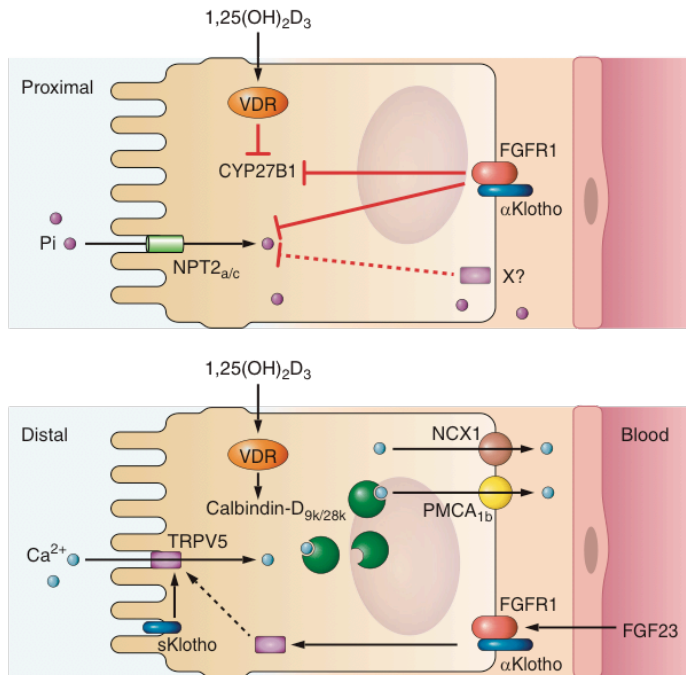


Figure 4 : Ação renal do receptor de vitamina D⁵³

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ também atua diretamente nos condrócitos nas placa de crescimento. Estes expressam a CYP21B. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sintetizada por eles apresenta ações autócrinas via VDR, regulando a diferenciação dessas células, a angiogénese e a osteogénese, esta última pela indução da expressão do ligante do ativador do receptor NF-kappa B (RANKL — *receptor activator of NF-kappaB ligand*) durante o desenvolvimento endocondral.⁶⁶

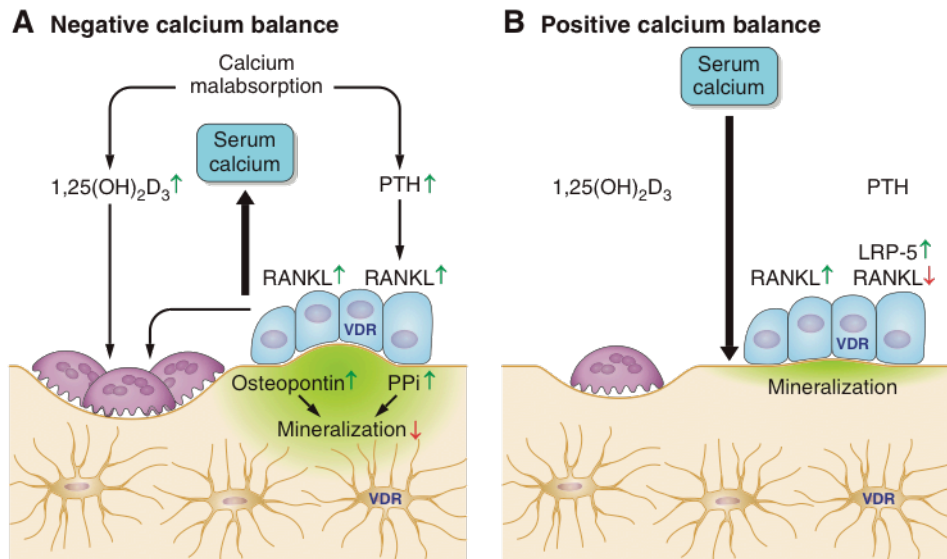


Figure 5: Efeitos da 1,25 (OH)₂D no osso⁵³

A vitamina D participa na regulação da absorção intestinal de diferentes minerais (por exemplo, zinco, fósforo, magnésio, ferro).⁶⁷ Os efeitos pleotrópicos da 1,25(OH)₂D regulam múltiplos processos celulares com efeitos em células saudáveis ou neoplásicas. Estes efeitos incluem a inibição de: proliferação celular e diferenciação celular, angiogénese e produção de renina. Por outro lado, estimula a apoptose, secreção de insulina pelas células beta dos ilhéus pancreáticos, a produção de catelicidina dos macrófagos (acção imunomoduladora).⁶⁸⁻⁷³

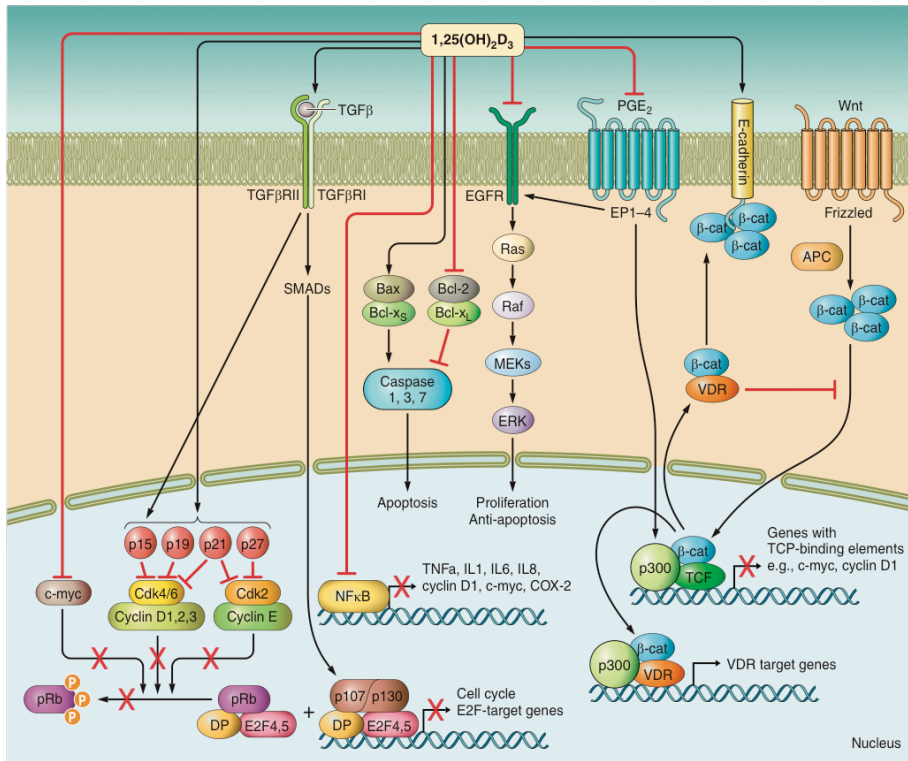


Figure 6: Efeitos pleiotrópicos da vitamina D⁵³

Relação entre vitamina D e obesidade

Alguns estudos verificaram uma associação inversa entre obesidade e *status* de vitamina D refletida pela concentração de 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) no plasma.⁷⁴
39,75

Como tentativa de explicar esta correlação inversa, tendo em conta as alterações do metabolismo e estilo de vida na obesidade, vários mecanismos foram propostos: 1) alteração do metabolismo de produção da vitamina D que resulta na diminuição da síntese e aumento da degradação (nomeadamente redução da atividade da 1-alfa-hidroxilase (1 α -OHase) aumenta o catabolismo da vitamina D nas células); 2) indivíduos obesos tendem a ter menor exposição solar com consequente diminuição da produção de vitamina D pela pele; 3) redução da capacidade de síntese cutânea; 4) sequestro de vitamina D no tecido adiposo e 5) diluição volumétrica.^{76,77} Após a perda de peso os níveis de 25(OH)D aumentam no plasma havendo correlação entre a percentagem de peso perdido e o aumento dos níveis, o que confirma as hipóteses supracitadas.²⁷

O hiperparatireoidismo (PTH > 65 pg/mL) também é comum em indivíduos obesos estando presente em cerca de 25 % dos candidatos a cirurgia.^{22 37} Pode ser secundário a um déficit de vitamina D bem como de cálcio. Foi relatada uma associação entre a hormona paratiroideia e a obesidade.^{78,79} Os níveis de PTH correlacionam-se negativamente com os níveis de 25(OH)D e têm uma associação positiva com o aumento do IMC.⁸⁰

Se existirem outras comorbilidades associadas à obesidade tais como hepatopatias (esteatose hepática não alcoólica) , doença renal crónica com, DM tipo 2 e HTA também influenciam o *status* da VitD.^{81,82} Podemos ter um polimorfismo genético que altere a função da proteína de ligação da VitD e o seu receptor.^{83,84} Alguns estudos descrevem elevada frequência destes polimorfismos na obesidade.^{85,86} O nível 25(OH)D no plasma é o melhor indicador para avaliar o *status* da vitamina D, excepto se existirem polimorfismos genéticos.^{40,75}

Diferenças nos níveis de 25(OH)D podem ser atribuídos a diferenças de: idade, raça, cor de pele, cor da roupa habitual; geografia/ latitude, exposição solar que varia sazonalmente entre outros fatores.⁴² A prevalência do déficit de vitamina D é maior na Europa do que Asia, Austrália ou USA. Os níveis séricos de 25(OH)D são mais elevados nos países escandinavos e mais baixos no sul da Europa. Isso pode ser devido à alta exposição ao sol, uma pele clara e uso de multivitaminas nos países do norte, enquanto o comportamento de busca de sombra e uma pele mais escura são mais comuns em países mediterrânicos. A deficiência de vitamina D é muito comum em idosos, especialmente nos institucionalizados com uma prevalência até 75%.^{41,87} A prevalência de insuficiência de vitamina D também é alta nos afro-americanos, nos quais a pele altamente pigmentada torna a luz ultravioleta muito menos eficaz.

Status adequado de Vitamina D é necessário para a manutenção do equilíbrio metabólico do osso.⁸⁸ O déficit de vitamina D pré-cirúrgico predispõe o doente a perda de massa óssea e osteomalácia.²⁷ A Cirurgia bariátrica está associada a diminuição da massa óssea e aumenta o risco de fratura.^{41,88,89}

Como se define o déficit de vitamina D

Não há consenso quanto a concentração ideal de vitamina D. A evidência crescente sugere que níveis > 30 ng/ml (75 nmol/L) pode ser suficiente para adulto saudável.

^{28,33,90}. Insuficiência de 25(OH)D é definida por concentrações plasmáticas entre 21 and 29 ng/mL (72 nmol/L) e deficiência por concentrações < 20 ng/mL (50 nmol/L). ^{63 42,91}

Peterson et al, realizou um estudo de coorte retrospectivo no qual avaliou status de vitamina D pré-operatório e pós-operatório em cerca de um milhão de cirurgias bariátricas, chegando a conclusão que apesar da recomendação para o “screening” pré-operatório do status da vitamina D, este não era normalmente realizado. Atendendo que 92.9% dos candidatos a cirurgia tinham níveis insuficientes de vitamina D e 71.4% têm deficiência de vitamina D. Este facto está diretamente associado a complicações cirúrgicas de início precoce, nomeadamente deiscência fascial e supra-fascial, atraso na cicatrização e consequentemente aumento do prolongamento do tempo de hospitalização (maior que 3 dias) que corresponde a maiores custos hospitalares. Todas estas complicações foram significativamente mais frequentes em homens. ⁹²

Como fazer a suplementação de vitamina D?

Atualmente, no pós-operatório, recomenda-se a suplementação com cálcio e vitamina D, com orientações que sugerem 1500 mg de citrato de cálcio em doses divididas e uma dose inicial de 3000 unidades internacionais (UI) de vitamina D até que os níveis séricos de 25(OH)D atinjam valores superiores a 70 nmol/L. ^{40,93} Alguns doentes podem precisar de doses mais altas de suplementação (50.000- 100.000 UI/d) para evitar o hiperparatiroidismo secundário.⁹⁴ As razões para a quantidade variável de suplementação não são claras.⁸⁹

A biodisponibilidade do citrato de cálcio provou ser superior à do carbonato de cálcio por isso é o eleito para a suplementação. ⁹⁵

Recomenda-se fazer a monitorização da suplementação através da avaliação: dos níveis séricos de cálcio, fósforo, 25(OH)D, níveis de cálcio urinário na urina de 24 horas. ⁹⁶ Esta monitorização deve ser feita 2–4 semanas após início da suplementação e repetida a cada 3 meses no primeiro ano pós-operatório. ¹⁹

Fisiologia e Metabolismo da Vitamina B12

A vitamina B12, também chamada cianocobalamina, é uma das 8 vitaminas do complexo B. A vitamina B12 é hidrossolúvel, não-sintetizada pelo organismo humano. Na natureza, esta vitamina encontra-se principalmente na forma de 2-desoxiadenosil, localizada nas mitocôndrias. Esta forma é cofactor para a enzima metilmalonil-CoA-mutase. A outra forma de vitamina está sob a forma de metilcobalamina, forma existente no plasma humano e no citoplasma celular sendo cofator para a metionina-sintetase.⁹⁷ Existem também quantidades mínimas de hidroxicobalamina, que são convertidas rapidamente em metil e adocobalamina.⁹⁸ A fonte natural de vitamina B12 na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal, especialmente leite, carne e ovos.⁹⁹ Esta deficiência é comum entre os vegetarianos devido uma ingestão muito baixa dos alimentos acima descritos.¹⁰⁰ Indivíduos consomem cerca de 2.4 µg vitamina B₁₂ por dia, mas apenas 50-60% é absorvida.¹⁰¹ Após absorção grandes quantidades de vitamina B₁₂ são armazenadas no fígado. Assim qualquer redução drástica do aporte dietético de vitamina demora 5-10 anos para se manifestar clinicamente.¹⁰²

A vitamina B12 desempenha um papel essencial no metabolismo celular pois está envolvida na transferência de grupos metilo para metilação de DNA, RNA, proteínas e fosfolípidos de membrana.¹⁰³

Existem 2 mecanismos para a absorção de cobalamina. Um deles é passivo através das mucosas (duodenal, íleo): é rápido mas extremamente ineficaz, com absorção <1%. O mecanismo fisiológico normal é ativo, ocorre pelo íleo e mostra-se eficiente para pequenas doses de cobalamina, sendo mediado pelo fator intrínseco gástrico (FI).

A cobalamina é libertada a partir de complexos proteicos por enzimas existentes no estômago, duodeno e jejuno, combinando-se rapidamente com glicoproteína salivar-transcobalamina I (TCI) sendo este complexo posteriormente degradado pelas proteases pancreáticas (tripsina) com consequente transferência da vitamina B12 para o fator intrínseco gástrico (FI). O FI é produzido pelas células parietais do fundo e corpo gástrico. Em condições normais existe grande quantidade de FI. O complexo FI-cobalamina passa para o íleo, onde o FI se liga a um receptor específico na membrana dos enterócitos.¹⁰⁴ Após entrada na célula ileal o FI é destruído. Após várias horas a

cobalamina aparece ligada a transcobalamina II (holotranscobalamina) na circulação portal.¹⁰⁵

No plasma, a vitamina B12 circula ligada às proteínas transportadoras denominadas transcobalaminas, que são duas. A maior parte da vitamina B12 circula ligada à TCI.¹⁰⁶ A TCI é derivada primariamente dos grânulos específicos dos neutrófilos. Contudo a TCI não contribui para a entrada da vitamina B12 nas células. Uma deficiência de TCI está associada a hereditariedade autossômica recessiva ou ligada ao X, sendo rara e benigna.¹⁰⁷ Segundo Carmel, 15% das concentrações baixas de vitamina B12 sem causa estão associadas a baixa concentração de TCI.¹⁰¹

A TCII é sintetizada pelo fígado e por outros tecidos e células, como os macrófagos, o íleo, e o endotélio vascular. A transcobalamina II contém cobalamina biologicamente disponível porque apenas este transportador promove a absorção da cobalamina por todas as células, através de receptores específicos.¹⁰⁸

A vitamina B12 é necessária para duas importantes funções bioquímicas. Em primeiro lugar, a metilcobalamina é um cofactor na transformação de homocisteína em metionina, com o envolvimento da vitamina B6 e do folato.¹⁰⁹ Esta reação ocorre no citosol e a deficiência de cofatores vitamínicos leva a um aumento na concentração sanguínea de homocisteína (HCY) e diminuição da metionina.¹¹⁰

Para a síntese de metionina, um grupo metil é transferido do metiltetrahidrofolato (THF) para metilcobalamina. A transferência de grupo metilo para homocisteína finalmente gera metionina. Deste modo, são produzidos dois produtos essenciais para a síntese de DNA: metionina e THF. THF torna-se formil-THF e proporciona unidades C-1 na síntese de purinas. O folato está envolvido na síntese de purinas essencial para a síntese de ácidos nucleicos.¹¹¹ Os defeitos subsequentes da síntese de DNA causam alterações megaloblásticas na formação de glóbulos vermelhos.¹¹² O excesso de homocisteína tem efeito neurotóxico nos receptores sinápticos. A hiperhomocisteína é um fator de risco independente para doença aterosclerótica, cardiovascular e cerebrovascular. Hiperhomocisteína pode ser um indicador prematuro de distúrbios da vitamina B12.¹¹³

Em segundo lugar, a adenosilcobalamina é o cofactor da enzima metilmalonil-CoA mutase. Ela funciona dentro das mitocôndrias, no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e ácidos gordos com um número ímpar de átomos de carbono. Estes

átomos não estão sujeitos a degradação por uma via de oxidação beta. Uma conversão inadequada de metilmalonil-CoA resulta num excesso do precursor propionil-CoA.^{112 114} A acumulação de propionil-CoA leva à síntese de ácidos gordos de cadeia ímpar, o que leva à incorporação de ácidos gordos não fisiológicos em lípidos neuronais. As bainhas de mielina dos neurónios são altamente dependentes do metabolismo de ácidos gordos e a baixa biodisponibilidade de adenosilcobalamina nos neurónios leva à depleção da camada de mielina o que conduz a transmissão nervosa disfuncional. O défice de adenosilcobalamina leva a uma acumulação de ácido metilmalónico (MMA), uma molécula intermediária desta via.

O esgotamento das reservas de B12 resultantes de uma captação insuficiente da vitamina a partir de fontes dietéticas, quer devido a uma ingestão inadequada quer à má absorção conduz a um estado de deficiência. Quando um certo limiar de deficiência é atingido, o suprimento de B12 torna-se inadequado para suportar vias bioquímicas que requerem a vitamina, levando a ruptura da função e, finalmente, a integridade estrutural das células.

Sintomas e formas de apresentação do défice de vitamina B12

A deficiência de vitamina B12 pode manifestar-se por um espectro variado de manifestações clínicas tais como: distúrbios hematológicos, neurológicos e cardiovasculares.¹¹⁵

A neuropatia induzida pelo défice de vitamina B12 deve-se a interação de moléculas neurotróficas tais como: TNF- α , fator de crescimento da epiderme (EGF) e interleucina 6 (IL-6) e a acumulação de produtos do metabolismo da vitamina B12 (hiperhomocisteína, ácido metilmalónico, propionil-CoA) que causam desmielinização e degeneração axonal.^{116,117} Podem ocorrer antes do aparecimento de anemia. Entorpecimento e parestesias das extremidades podem ser os primeiros sintomas. Além disso, pode ocorrer diminuição da sensação vibratória e propriocepção, défices de memória, ataxia, alterações de personalidade e psicose.¹¹⁸

Os problemas hematológicos incluem anemia megaloblástica com sintomas associados como fraqueza, tonturas, palpitações causadas pelo baixo hematócrito. A nível laboratorial têm volume corpuscular alto, baixa hemoglobina, polimorfonucleares

hipersegmentados, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia.¹¹⁹

Não foi demonstrada qualquer correlação entre as manifestações hematológicas e neurológicas. Pode surgir uma das manifestações sem que a outra exista. Normalmente o diagnóstico de déficit de vitamina B12 surge associado a descoberta de anemia macrocítica, e não devido às manifestações neurológicas.¹¹⁹ Assim é possível que proporções significativas de doentes com déficit não sejam diagnosticados pelo que estão em risco de desenvolver complicações neurológicas irreversíveis.¹²⁰ A associação entre anemia perniciosa e déficit de vitamina B12 conduz a risco aumentado de carcinoma gástrico, mas também outras doenças auto-imunes: doença da tireóide, diabetes mellitus tipo 1 e vitiligo.¹²¹ Existe evidência da associação déficit de vitamina B12 e osteoporose.¹²² Estudos animais mostraram que a deficiência materna de vitamina B12 está associada a maior adiposidade, resistência à insulina, tensão arterial alterada e dislipidemias no feto.¹²³ Antonysunil et al no seu estudo demonstrou que a vitamina B12 materna desempenha um papel importante no metabolismo lipídico do bebé e que sua restrição no útero pode predispor ao aumento do risco metabólico. Verificou que bebés nascidos de mães com deficiência de vitamina B12 tinham níveis de leptina mais elevados do que o normal. Isto sugere que o déficit materno pode programar o gene da leptina de modo adverso, alterando os níveis de produção desta hormona durante o crescimento do feto. Assim ocorre resistência à leptina que resulta no comportamento de comer em excesso, resistência a insulina que pode conduzir a diabetes.¹²⁴

Desconhece-se, ao certo qual a prevalência do déficit de vitamina B12 mas sabe-se que este déficit aumenta com aumento da idade (varia de 0,6% a 46%, dependendo dos estudos populacionais e dos critérios de diagnóstico).¹²⁵

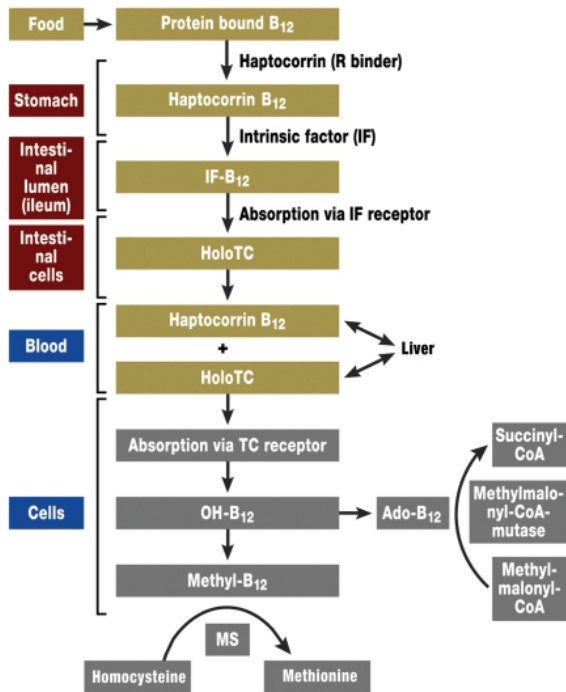


Figure 7: Metabolismo da vitamina B12¹²⁶

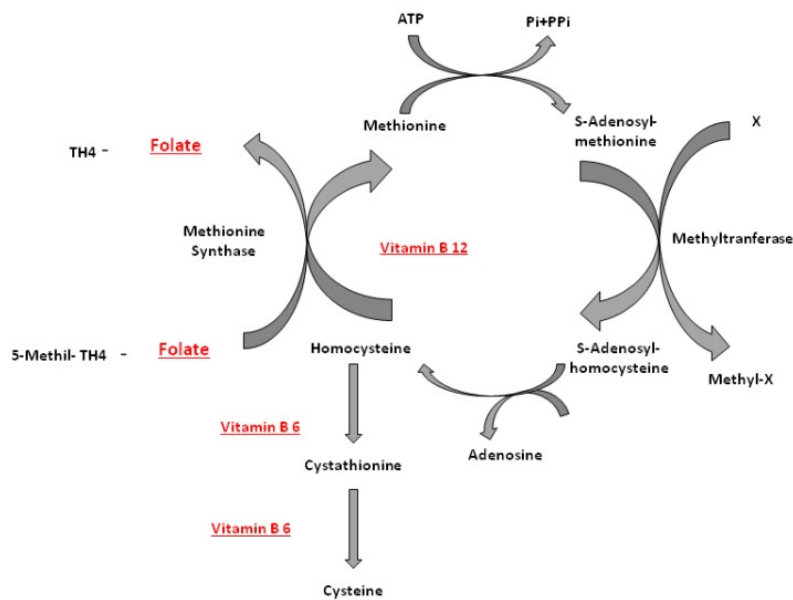


Figure 8: Vias de metabolismo nas quais participa a vitamina B12¹²⁷

Causas do déficit de vitamina B12

As causas mais comuns para a deficiência de vitamina B12 são baixo aporte dietético (ou seja, uma baixa ingestão de alimentos de origem animal mais comuns em doentes

idosos desnutridos e doentes com elevado consumo de álcool e indivíduos estritamente vegetarianos)¹⁰³ e má absorção.¹⁰⁰

De entre causas de má-absorção temos: 1) gastrite atrófica¹²⁸ e 2) anemia perniciosa – na qual temos déficit severo de fator intrínseco devido a atrofia gástrica. Produção de auto-anticorpos que culminam na destruição de células parietais gástricas.^{129,130}

Existem outras causas para a deficiência de vitamina B12: causas gástricas, intestinais e farmacológicas. As causas gástricas responsáveis por este déficit são:

1) ausência congénita de FI (devido a mutações recessivas, bem como a deleção parcial de genes no gene do fator intrínseco) ou anomalia funcional¹³¹;

2) défices induzidos por cirurgia: gastrectomia parcial ou total / cirurgia bariátrica:

Ressecções gástricas por qualquer causa podem levar a múltiplas deficiências nutricionais. A deficiência de vitamina B12 pós-RYGB está associada aos procedimentos restritivos e metabólicos que são aplicados nesta técnica. O rearranjo anatómico induzido pela restrição do fundo gástrico leva à saciedade precoce, bem como diminuição da secreção ácida e secreção de pepsina. Isto conduz a uma libertação deficiente de B12 dos alimentos, com perda de exposição dos alimentos às células de secreção de factor intrínseco resultando numa má absorção de B12. A diminuição da produção de fator intrínseco devido à remoção do fundo gástrico desempenha um papel crucial na absorção da vitamina. Após gastrectomia parcial, a deficiência de B12 pode-se desenvolver devido à atrofia da mucosa ou ao crescimento excessivo bacteriano.¹³²⁻¹³⁴

Sala et al. no seu estudo avaliou qual o papel do bypass na regulação génica do metabolismo da vitamina B12. O estudo mostrou que a remoção do fundo gástrico no RYGB pode levar a uma diminuição significativa do transporte de B12, diminuindo os níveis de TCI e FI, e não apenas os níveis de FI. Destacou-se o intestino como um tecido altamente adaptável que é capaz de reprogramar o seu fenótipo genético para compensar os distúrbios do transporte B12 em resposta à remoção do fundo gástrico. Essa reprogramação, possivelmente desencadeada pela redução da chegada de B12 ao intestino, foi caracterizada por uma maior expressão intestinal de cubilina (CUBN), sugerindo uma tentativa de melhorar a absorção de B12. Finalmente, enquanto o segmento gástrico excluído parece atrofiar em resposta à perda de função, o segmento intestinal excluído (duodeno) aumentou os níveis de expressão de genes relacionados à extração de B12 dos alimentos, transporte (TCI) e absorção (CUBN), sugerindo-se uma tentativa da parte excluída de restaurar o seu papel funcional. A diminuição dos níveis

de TCI parece ser o principal fator. O aumento dos níveis de CUBN sugere uma reprogramação genética adaptativa do tecido intestinal.¹³⁵

3) síndrome de Zollinger-Ellison (resulta de tumor secretor de gastrina no duodeno e ou pâncreas que estimula a mucosa gástrica a secretar excesso de ácido clorídrico que impede a ligação da vitamina B12 ao FI)¹³⁶;

4) uso de inibidores da bomba de prótons IBP e antagonistas dos receptores da histamina – H2 ((cimetidina, ranitidina)-dependente da dose e do tempo, o risco diminuiu significativamente após a descontinuação do fármaco).^{102,137}

5) infecção pela H.Pylori: dá origem a gastrite e úlcera péptica, a longo prazo culmina com diminuição da secreção gástrica e produção inadequada de fator intrínseco.

^{119,130,138}

Causas intestinais são: ressecção ileal, doença de Crohn, sprue tropical, pancreatite grave (défice de proteases pancreáticas – estas são necessárias para a digestão da transcobalamina I e para a transferência de B12 para o factor intrínseco), doença celíaca. Pode ocorrer distúrbios mistos que estejam na base do déficit de vitamina B12.¹⁰⁰

O síndrome de Imerslund-Graesbeck é um distúrbio pediátrico genético, raro que resulta na má absorção de vitamina B12 no íleo terminal. O distúrbio resulta de defeitos num de dois genes (cub ou amn) que, em conjunto, codificam para a proteína cubilina, que faz parte de um complexo receptor para o fator intrínseco.¹³⁹

A composição do microbiota gastrointestinal pode afetar a biodisponibilidade da vitamina pela geração de análogos de vitamina B12 que competem no metabolismo diminuindo a quantidade de vitamina B12 absorvida. A disrupção da normal flora gastrointestinal pode também ser um trigger para despoletar doença auto-imune que diminui a absorção de cobalamina.¹⁴⁰

Há evidências crescentes de que os polimorfismos genéticos nas transcobalaminas afectam as concentrações plasmáticas de vitamina B12. Qualquer polimorfismo genético que envolva as vias do metabolismo da Vitamina B12: absorção, metabolismo celular (défices na metil-malonil CoA mutase, na metionina sintetase), ou transporte é passível de provocar déficit de vitamina B12.¹⁴¹

Um estudo prospectivo, realizado na Unidade de Endocrinologia e Diabetes Pediátrica do Centro Médico de Sheba, Israel, avaliou as crianças e adolescentes com excesso de

peso e verificou que a obesidade foi associada a um risco de 4,3 vezes superior para défice de vitamina B12, e cada unidade de aumento no IMC resultou num risco aumentado de 1,24 de deficiência de vitamina B12. Os autores recomendaram que a avaliação dietética de crianças obesas incluisse uma estimativa da ingestão de vitamina B12.¹⁴² Resultados semelhantes foram encontrados em doentes adultos antes da cirurgia bariátrica.¹⁴³

Como se diagnostica défice de vitamina B12?

Vitamina B12 é um preditor pobre do *status* de vitamina B12 com baixa sensibilidade e especificidade. Um nível baixo de B12 sérico nem sempre indica deficiência de B12 e um B12 sérico dentro do intervalo de referência nem sempre indica a normalidade.¹¹⁵ Segundo Lindenbaum *et al.*¹⁴⁴ os níveis séricos de vitamina B12 encontram-se normais num número significativo de doentes com deficiência desta vitamina.

Os testes para diagnosticar deficiência de vitamina B12 variam largamente no que diz respeito à sensibilidade e à especificidade. Não há um método de referência para a deficiência de Vitamina B12.¹⁴⁵ Devem ser associados sinais clínicos (sintomas neurológicos, hematológicos) aos sinais laboratoriais.¹⁰³ Os critérios diagnósticos incluem: um nível sérico de cobalamina $<148 \text{ pmol / l}$ (200 ng / l) na presença de sinais e/ou sintomas, ou uma cobalamina sérica $<148 \text{ pmol / l}$ em conjunto com HCY sérica elevada ou (MMA).¹⁴⁶ A EFSA - European Food Safety Authority definiu a deficiência de VitB12 com Vitamina B12 sérica menor que 140 pmol / L , MMA sérica maior do que 750 nmol / L , HCY plasmática superior a $15 \text{ } \mu\text{mol / L}$ e TCII sérico menor do que $21\text{-}45 \text{ pmol / L}$. Recomenda-se que os níveis séricos de cobalamina e folato sejam avaliados em simultâneo, devido à sobreposição nas vias metabólicas.¹⁰⁰

A medição sérica de vitamina B12 não tem em conta a razão de TCII e Vit B12 ligada a TCI (sofre influência direta das concentrações de proteínas ligantes (transcobalaminas)) daí ser um indicador analítico pobre.¹⁰³ A medição de TCII pode fornecer informações úteis sobre a disponibilidade imediata de dieta de vitamina B12.¹⁴⁷ TCII é um marcador de diagnóstico mais eficaz em comparação com VitB12 total, mas pode ser afetada pelo uso de contraceptivos, bem como doenças renais ou hepáticas.^{148 125} A deficiência de TCII é definida como uma concentração plasmática inferior a 35 pmol / L .¹⁴⁹⁻¹⁵¹ A deficiência de VitB12 a nível celular, manifesta-se por uma acumulação de produtos intermediários das vias metabólicas, nas quais esta participa como coenzima.¹⁵² O

aumento da concentração plasmática de HCY e MMA urinário ou sérico pode fornecer informações mais detalhadas sobre a condição de deficiência. Ambos aparecem precocemente aquando de um déficit de vitamina B12. Elevações do MMA ocorrem precocemente na deficiência de vitamina B12 e representam alterações dos níveis intracelulares desse metabólito.¹⁵³

Quando comparamos o MMA com o HCY, o MMA é frequentemente considerado superior à HCY em relação à detecção da deficiência de vitamina B12 por ser mais específico e menos suscetível a erros pré-analíticos. Porém, não é um marcador completamente específico dos níveis de vitamina B12, porque a sua concentração aumenta na insuficiência renal^{154,155}, na gravidez¹⁵⁵, nas patologias da tireóide (hipotireoidismo), em condições de hemoconcentração e no aumento intestinal de bactérias produtoras de ácido propiónico, precursor do MMA.^{144,152,155}

Existe um inconveniente do uso do MMA na rotina clínica: a necessidade de cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa que apresentam elevados custos e necessidade de pessoal treinado, limitando sua utilização no diagnóstico laboratorial.^{25,156,157}

Uma associação de MMA e HCY pode ser útil devido à possibilidade de diferenciação entre deficiência de vitamina B12 e deficiência de folatos. O MMA está elevado apenas na deficiência de vitamina B12, enquanto a HCY está elevada na de vitamina B12 e também na de folatos.¹⁵³ Savage *et al.*, no seu estudo com 434 doentes com deficiência de vitamina B12, constataram que 98,4% apresentaram elevações de MMA e 95,9%, níveis de HCY aumentados em até três vezes em comparação com os controles. A deficiência de folatos foi verificada em 123 indivíduos, e, destes, 91% apresentavam hiper-homocisteinemia e somente 12,2% aumento de MMA, que foi atribuído a insuficiência renal e hipovolemia. Concluíram que níveis normais de ácido metilmalônico e homocisteína excluem deficiência de vitamina B12 de forma estatisticamente significativa.¹⁵⁸

Tem-se demonstrado que o uso do MMA, um marcador altamente específico e sensível (> 98%) para a deficiência de vitamina B12, permite a detecção precoce quando usado em combinação com TCII.¹⁵³

Como se efetua o screening no pós-operatório e como se trata a deficiência vitamínica

As *guidelines* publicadas pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE), a Sociedade de Obesidade (TOS) e a Sociedade Americana para Cirurgia Metabólica e Bariátrica (ASMBS) recomendam o rastreio anual para deficiências nutricionais em doentes que foram submetidos a cirurgia. O aconselhado é realizar rastreio pré e pós cirúrgico.^{93,94}

Após cirurgia bariátrica recomenda-se fazer suplementação oral/ IM/ subcutânea numa dosagem de 1 mg/ 1000 µg.

Cerca de 1-4% da dose oral de vitamina é absorvida passivamente no intestino delgado por via independente de FI. A via oral é a preferida dos doentes pela maior comodidade, baixo custo quando comparada com IM e menor risco de hemorragia nos doentes anticoagulados. A dosagem oral é um pouco controversa dada que grande parte das técnicas cirúrgicas diminui a absorção bem como a produção de FI. Contudo o uso da via IM pode levar a má-adesão por parte do doente.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Uma vez que a via passiva de absorção de B12 se aplica a todas as superfícies mucosas, também estão disponíveis formulações sublingual e intranasal aprovadas de B12. Contudo são necessários estudos para comprovar sua eficácia na população bariátrica.¹¹⁵ Não há evidencia científica que apoie o uso de doses elevadas após cirurgia.¹⁹ A dosagem oral de acordo com a dose diária recomendada parece adequada para prevenir deficiências nutricionais nestes doentes. No caso da deficiência prévia de vitamina B12, a administração parentérica (intramuscular ou subcutânea) continua a ser a via preferida, especialmente no pós-operatório imediato. Infelizmente, as recomendações terapêuticas quanto à dosagem e ao momento da suplementação de vitamina B12 são, em grande parte, inconsistentes.¹⁹

Um esquema de reposição de vitamina pode ser : 1 mg em dias alternados durante duas semanas, seguido por injeções trimestrais de hidroxocobalamina 1mg.¹⁰³ O tratamento da deficiência de B12 causada pela cirurgia deve ser mantida ao longo da vida.

Na presença de sintomas hematológicos: a resposta hematológica é rápida, com aumento da contagem de reticulócitos numa semana e melhoria rápida das alterações

eritróides megaloblásticas na medula óssea, que retornam ao normal em 36 a 48 horas de tratamento. Neutropenia e trombocitopenia, se presentes, geralmente desaparecem dentro de uma semana. A recuperação total da anemia ocorre dentro de 6 a 8 semanas. O efeito da reposição nos sintomas neurológicos depende da gravidade e da duração das anormalidades neurológicas antes do início do tratamento.¹¹⁹

A deficiência de B12 afeta principalmente o sistema hematopoiético, mas seus efeitos se estendem a outros tecidos e órgãos, principalmente o sistema nervoso. O espectro de apresentações clínicas é diverso, de modo que o diagnóstico depende alto índice de suspeição e, em seguida, da aplicação criteriosa de testes apropriados. Uma vez que a deficiência de B12 é passível de terapia de substituição simples, o diagnóstico é crítico.

Conclusão

A obesidade é uma epidemia no século XXI. A cirurgia bariátrica é uma arma terapêutica eficaz no seu combate. Infelizmente, esta não está isenta de riscos e comorbilidades associadas que podem afetar de modo significativo o seu sucesso.

Constatou-se a existência de uma associação inversa entre obesidade e *status* de vitamina D, refletida pela concentração de 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) no plasma. Este déficit foi diretamente associado a complicações cirúrgicas de início precoce, nomeadamente, deiscência fascial e supra-fascial e atraso na cicatrização, que se vão traduzir por maior tempo de internamento hospitalar e consequente aumento dos gastos financeiros relacionados. Apesar de não ser prática corrente, a monitorização e correção deveria ser efetuada em todos os candidatos propostos para este tipo de cirurgia, dado que o seu *status* de insuficiência é muito elevado, com valores superiores a 90%. Contudo, não há um consenso generalizado sobre o intervalo de normalidade e da correção da vitamina D, daí que o intervalo de défices descritos na literatura seja tão alargado. Insuficiência de 25(OH)D é definida por concentrações plasmáticas entre 21 e 29 ng/mL (72 nmol/L) e deficiência por concentrações < 20 ng/mL (50 nmol/L). O déficit de vitamina é referido em vários artigos como o déficit vitamínico mais prevalente pós-cirurgicamente, refletindo-se no desenvolvimento de complicações tardias como osteomalacia e aumento do número fraturas ósseas. Atualmente, no pós-operatório, recomenda-se a suplementação com cálcio e vitamina D, com orientações que sugerem 1500 mg de citrato de cálcio em doses divididas e uma dose inicial de 3000 unidades internacionais (UI) de vitamina D até que os níveis séricos de 25 (OH) D atinjam valores superiores a 70 nmol / L. No entanto, não estão estabelecidas diretrizes para a sua correção pré-cirúrgica. Não existindo, de momento, evidência científica suficiente que comprove que a sua correção se possa traduzir numa diminuição de complicações cirúrgicas imediatas. Está estabelecido, apenas, que o seu déficit está correlacionado com complicações pós cirúrgicas precoces.

A vitamina B12 está associada a complicações cirúrgicas tardias, intrinsecamente relacionadas ao próprio procedimento cirúrgico pois o rearranjo anatómico induzido pela restrição do fundo gástrico leva à saciedade precoce, bem como diminuição da secreção ácida e secreção de pepsina. Isto conduz a uma libertação deficiente de B12 dos alimentos, com perda de exposição dos alimentos às células de secreção de factor

intrínseco resultando numa má absorção de B12. O défice de vitamina B12 à semelhança da vitamina D também existe de modo considerável nos indivíduos obesos antes da cirurgia, estando relacionada principalmente com a má qualidade da dieta. Devido à falta de consenso acerca do método de detecção do défice de vitamina B12 existem vários modos de diagnóstico propostos. Atualmente, por questões económicas, faz-se a medição de vitamina B12 sérica. Mas, esta medição não tem em conta a razão de TCII e Vit B12 ligada a TCI, daí ser um indicador analítico pobre no estabelecimento real do défice. Um nível baixo de B12 sérico nem sempre indica deficiência de B12 e um valor de B12 sérico dentro do intervalo de referência nem sempre indica a normalidade. Este défice deve ter particularmente destacado, a existência de manifestações neurológicas podem não ser revertidas com a correção, ao contrário, do que sucede com as manifestações hematológicas. Após cirurgia bariátrica recomenda-se suplementação oral/ IM/ subcutânea numa dosagem de 1 mg/ 1000 µg.

Sendo a cirurgia bariátrica uma arma de eficácia inegável no tratamento da obesidade, muitos dos aspetos relacionados com défices por ela provocados não estão completamente clarificados. Não existindo orientações claras e universais, sobre o modo de proceder, quer na deteção quer na correção dos referidos défices. É necessário realizar mais estudos de forma a definir um método de *screening* nutricional universal, de modo a avaliar os défices de forma mais assertiva e a sua acurada correção, para se diminuir as comorbilidades associadas a este procedimento.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. 2013. Accessed Maio de 2017.
2. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. Aug 23 2007;357(8):753-761.
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. Aug 24 2006;355(8):763-778.
4. Li Z, Bowerman S, Heber D. Health ramifications of the obesity epidemic. *Surg Clin North Am*. Aug 2005;85(4):681-701, v.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. Oct 01 2005;366(9492):1197-1209.
6. Junges VM, Cavalleiro JM, Fam EF, Closs VE, Moraes JF, Gottlieb MG. Impact of Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery (Rygb) on Metabolic Syndrome Components and on the Use of Associated Drugs in Obese Patients. *Arquivos de gastroenterologia*. Mar 16 2017:0.
7. Cope MB, Allison DB. Obesity: person and population. *Obesity (Silver Spring)*. Jul 2006;14 Suppl 4:156S-159S.
8. Ovrebo B, Strommen M, Kulseng B, Martins C. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for severe obesity: 5-year changes in body weight, risk factors and comorbidities. *Clin Obes*. Mar 20 2017.
9. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 08 2014(8):Cd003641.
10. Jacobs DO. Bariatric surgery--from treatment of disease to prevention? *N Engl J Med*. Aug 23 2012;367(8):764-765.
11. Bray GA. The missing link - lose weight, live longer. *N Engl J Med*. Aug 23 2007;357(8):818-820.
12. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Annals of internal medicine*. Dec 15 1991;115(12):956-961.
13. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. Mar 2014;24(3):437-455.
14. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obes Surg*. Apr 2014;24(4):522-528.
15. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. Apr 15 2014;173(1):20-28.
16. Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. Dec 2015;25(12):2280-2289.

17. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* Oct 2015;25(10):1822-1832.
18. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* Apr 2013;23(4):427-436.
19. Stein J, Stier C, Raab H, Weiner R. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* Sep 2014;40(6):582-609.
20. Finelli C, Padula MC, Martelli G, Tarantino G. Could the improvement of obesity-related co-morbidities depend on modified gut hormones secretion? *World journal of gastroenterology.* Nov 28 2014;20(44):16649-16664.
21. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J, et al. Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure? *Obes Surg.* Jan 2007;17(1):57-62.
22. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg.* Feb 2005;15(2):145-154.
23. Alvarez-Leite JL. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Sep 2004;7(5):569-575.
24. Boyce SG, Goriparthi R, Clark J, Cameron K, Roslin MS. Can Composite Nutritional Supplement Based on the Current Guidelines Prevent Vitamin and Mineral Deficiency After Weight Loss Surgery? *Obes Surg.* May 2016;26(5):966-971.
25. Punchai S, Hanipah ZN, Meister KM, Schauer PR, Brethauer SA, Aminian A. Neurologic Manifestations of Vitamin B Deficiency after Bariatric Surgery. *Obes Surg.* Feb 17 2017.
26. Smelt HJ, Smulders JF, Said M, Nienhuijs SW, Boer AK. Improving Bariatric Patient Aftercare Outcome by Improved Detection of a Functional Vitamin B12 Deficiency. *Obes Surg.* Jul 2016;26(7):1500-1504.
27. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B, Wylezol M, Dulawa J. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* Jun 2015;30(3):383-392.
28. Dagan SS, Zelber-Sagi S, Webb M, et al. Nutritional Status Prior to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery. *Obes Surg.* Sep 2016;26(9):2119-2126.
29. Flancbaum L, Belsley S, Drake V, Colarusso T, Tayler E. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* Jul-Aug 2006;10(7):1033-1037.
30. Lefebvre P, Letois F, Sultan A, Nocca D, Mura T, Galtier F. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surg Obes Relat Dis.* May-Jun 2014;10(3):540-546.
31. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition.* Nov-Dec 2009;25(11-12):1150-1156.
32. Schiavo L, Scalera G, Pilone V, De Sena G, Capuozzo V, Barbarisi A. Micronutrient Deficiencies in Patients Candidate for Bariatric Surgery: A Prospective, Preoperative Trial of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Int J Vitam Nutr Res.* May 10 2016:1-8.

33. Isom KA, Andromalos L, Ariagno M, et al. Nutrition and metabolic support recommendations for the bariatric patient. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. Dec 2014;29(6):718-739.
34. Belfiore A, Cataldi M, Minichini L, et al. Short-Term Changes in Body Composition and Response to Micronutrient Supplementation After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. Dec 2015;25(12):2344-2351.
35. Strohmayr E, Via MA, Yanagisawa R. Metabolic management following bariatric surgery. *Mt Sinai J Med*. Sep-Oct 2010;77(5):431-445.
36. de Lima KV, Costa MJ, Goncalves Mda C, Sousa BS. Micronutrient deficiencies in the pre-bariatric surgery. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2013;26 Suppl 1:63-66.
37. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: a new form of malnutrition? Part A: vitamins. *Obes Surg*. Jul 2008;18(7):870-876.
38. Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am*. Oct 2009;56(5):1105-1121.
39. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. Apr 2015;16(4):341-349.
40. Dix CF, Bauer JD, Wright OR. A Systematic Review: Vitamin D Status and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. Jan 2017;27(1):215-225.
41. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. Sep 2006;92(1):4-8.
42. Himbert C, Ose J, Delphan M, Ulrich CM. A systematic review of the interrelation between diet- and surgery-induced weight loss and vitamin D status. *Nutrition research (New York, N.Y.)*. Feb 2017;38:13-26.
43. Sogaard AJ, Holvik K, Omsland TK, et al. Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43,000 women and men aged 60-79 years followed for 8 years. Cohort of Norway. *J Intern Med*. Mar 2015;277(3):306-317.
44. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*. 06/18 2013;88(7):720-755.
45. Wohrle S, Bonny O, Beluch N, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. *J Bone Miner Res*. Oct 2011;26(10):2486-2497.
46. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol*. Jun 10 2010;321(2):103-111.
47. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. Oct 2008;29(6):726-776.
48. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. Jan 2005;29(1):21-30.
49. McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. *Cell*. Feb 22 2002;108(4):465-474.

50. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Nov 2012;15(6):567-579.
51. Baroncelli GI. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. Nov 08 2007;357(19):1981; author reply 1981-1982.
52. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*. Jan 2005;85(1):373-422.
53. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. Jan 2016;96(1):365-408.
54. Brannon PM, Fleet JC. Vitamin D. *Adv Nutr*. Jul 2011;2(4):365-367.
55. Lee SM, Riley EM, Meyer MB, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Controls a Cohort of Vitamin D Receptor Target Genes in the Proximal Intestine That Is Enriched for Calcium-regulating Components. *J Biol Chem*. Jul 17 2015;290(29):18199-18215.
56. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, et al. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes. *Molecular biology of the cell*. May 2008;19(5):1912-1921.
57. Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, Nordin BE, Marshall DH. Effect of age on calcium absorption. *Lancet*. Sep 12 1970;2(7672):535-537.
58. Ireland P, Fordtran JS. Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J Clin Invest*. Nov 1973;52(11):2672-2681.
59. Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O'Fallon WM, Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)₂D action. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2000;85(11):4023-4027.
60. O'Loughlin PD, Morris HA. Oestrogen deficiency impairs intestinal calcium absorption in the rat. *J Physiol*. Aug 15 1998;511 (Pt 1):313-322.
61. Fleet JC, Bruns ME, Hock JM, Wood RJ. Growth hormone and parathyroid hormone stimulate intestinal calcium absorption in aged female rats. *Endocrinology*. Apr 1994;134(4):1755-1760.
62. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Jan 2007;292(1):G92-97.
63. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. Apr 2008;87(4):1080S-1086S.
64. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem*. Jul 01 2003;89(4):771-777.
65. Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R, et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology*. Nov 2005;146(11):4647-4656.

66. Naja RP, Dardenne O, Arabian A, St Arnaud R. Chondrocyte-specific modulation of Cyp27b1 expression supports a role for local synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in growth plate development. *Endocrinology*. Sep 2009;150(9):4024-4032.
67. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci*. 2013;70(4):161-172.
68. Castronovo C, Castronovo V, Nikkels A, Peulen O. [Vitamin D anti-cancer activities: observations, doubts and certainties]. *Rev Med Liege*. Oct 2015;70(10):495-500.
69. Karlsson S, Olausson J, Lundh D, et al. Vitamin D and prostate cancer: the role of membrane initiated signaling pathways in prostate cancer progression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Jul 2010;121(1-2):413-416.
70. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am*. Feb 2012;38(1):125-139.
71. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725.
72. Khayatzaadeh S, Feizi A, Saneei P, Esmailzadeh A. Vitamin D intake, serum Vitamin D levels, and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. Aug 2015;20(8):790-796.
73. Garcia de Tena J, Abejon L, Horcajo P. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. Apr 07 2011;364(14):1378; author reply 1380.
74. Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minisola S. Vitamin d and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:841248.
75. Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutrition research (New York, N.Y.)*. Mar 2016;36(3):201-213.
76. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. Jul 2012;20(7):1444-1448.
77. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. Mar 20 2013;5(3):949-956.
78. Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2012;97(5):1655-1662.
79. Flores L, Osaba MJ, Andreu A, Moize V, Rodriguez L, Vidal J. Calcium and vitamin D supplementation after gastric bypass should be individualized to improve or avoid hyperparathyroidism. *Obes Surg*. Jun 2010;20(6):738-743.
80. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: a new form of malnutrition? Part B: minerals. *Obes Surg*. Aug 2008;18(8):1028-1034.
81. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Aug 2013;38(3):246-254.

82. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*. Sep-Oct 2004;24(5):503-510.
83. Gozdzik A, Zhu J, Wong BY, Fu L, Cole DE, Parra EJ. Association of vitamin D binding protein (VDBP) polymorphisms and serum 25(OH)D concentrations in a sample of young Canadian adults of different ancestry. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Nov 2011;127(3-5):405-412.
84. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. Jul 2005;77(1):15-22.
85. Jiang H, Xiong DH, Guo YF, et al. Association analysis of vitamin D-binding protein gene polymorphisms with variations of obesity-related traits in Caucasian nuclear families. *Int J Obes (Lond)*. Aug 2007;31(8):1319-1324.
86. Ochs-Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. *The American journal of clinical nutrition*. Jan 2011;93(1):5-10.
87. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*. Oct 1994;60(4):619-630.
88. Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond)*. Nov 2012;36(11):1373-1379.
89. Gregory NS. The Effects of Bariatric Surgery on Bone Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2017;46(1):105-116.
90. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *Journal of the American Geriatrics Society*. Jan 2014;62(1):147-152.
91. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. Jan 20 2011;364(3):248-254.
92. Peterson LA, Canner JK, Cheskin LJ, et al. Proxy measures of vitamin D status - season and latitude - correlate with adverse outcomes after bariatric surgery in the Nationwide Inpatient Sample, 2001-2010: a retrospective cohort study. *Obes Sci Pract*. Dec 2015;1(2):88-96.
93. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. Mar 2013;21 Suppl 1:S1-27.
94. Mechanick JL, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)*. Apr 2009;17 Suppl 1:S1-70, v.

95. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Rao DS. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther.* Nov 1999;6(6):313-321.
96. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med (Maywood).* Jan 01 2017;1535370216688567.
97. Banerjee R. B12 trafficking in mammals: A for coenzyme escort service. *ACS Chem Biol.* Apr 25 2006;1(3):149-159.
98. Randaccio L, Geremia S, Demitri N, Wuerges J. Vitamin B12: unique metalorganic compounds and the most complex vitamins. *Molecules (Basel, Switzerland).* Apr 30 2010;15(5):3228-3259.
99. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *The American journal of clinical nutrition.* Jul 2003;78(1):3-6.
100. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull.* Jun 2008;29(2 Suppl):S20-34; discussion S35-27.
101. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* Sep 15 2008;112(6):2214-2221.
102. Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* Aug 03 2004;171(3):251-259.
103. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond).* Apr 2015;15(2):145-150.
104. Herzlich BC, Herbert V. Cobalamin-specific R binder in pernicious anemia gastric juice: production by digestive enzyme action on saliva R binder. *Am J Gastroenterol.* Nov 1985;80(11):841-852.
105. Burger RL, Schneider RJ, Mehlman CS, Allen RH. Human plasma R-type vitamin B12-binding proteins. II. The role of transcobalamin I, transcobalamin III, and the normal granulocyte vitamin B12-binding protein in the plasma transport of vitamin B12. *J Biol Chem.* Oct 10 1975;250(19):7707-7713.
106. Nexø E. Characterization of the cobalamins attached to transcobalamin I and transcobalamin II in human plasma. *Scand J Haematol.* May 1977;18(5):358-360.
107. Yang SY, Coleman PS, Dupont B. The biochemical and genetic basis for the microheterogeneity of human R-type vitamin B12 binding proteins. *Blood.* Apr 1982;59(4):747-755.
108. Cabarkapa V, Stosic Z, Uzurov V, Sakac V, Deric M. [The role of holotranscobalamin in examination of vitamin B12 status]. *Medicinski pregled.* Jul-Aug 2008;61(7-8):389-392.
109. Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B(12) road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem.* May 10 2013;288(19):13186-13193.
110. Frenkel EP. Abnormal fatty acid metabolism in peripheral nerves of patients with pernicious anemia. *J Clin Invest.* May 1973;52(5):1237-1245.
111. Langman LJ, Cole DE. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta.* Aug 1999;286(1-2):63-80.

112. Marsh EN, Melendez GD. Adenosylcobalamin enzymes: theory and experiment begin to converge. *Biochim Biophys Acta*. Nov 2012;1824(11):1154-1164.
113. Serefhanoglu S, Aydogdu I, Kekilli E, Ilhan A, Kuku I. Measuring holotranscobalamin II, an early indicator of negative vitamin B12 balance, by radioimmunoassay in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Annals of hematology*. May 2008;87(5):391-395.
114. Fenton WA, Hack AM, Willard HF, Gertler A, Rosenberg LE. Purification and properties of methylmalonyl coenzyme A mutase from human liver. *Arch Biochem Biophys*. Apr 01 1982;214(2):815-823.
115. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. Mar 30 2017.
116. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. May 27 1997;94(11):5923-5928.
117. Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, et al. High tumor necrosis factor-alpha [corrected] levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol*. Dec 2004;56(6):886-890.
118. Katka K. Immune functions in pernicious anaemia before and during treatment with vitamin B12. *Scand J Haematol*. Jan 1984;32(1):76-82.
119. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. Mar 2017;101(2):297-317.
120. McCaddon A. Vitamin B12 in neurology and ageing; clinical and genetic aspects. *Biochimie*. May 2013;95(5):1066-1076.
121. Johnson MA, Hausman DB, Davey A, et al. Vitamin B12 deficiency in African American and white octogenarians and centenarians in Georgia. *The journal of nutrition, health & aging*. May 2010;14(5):339-345.
122. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. Jan 2005;20(1):152-158.
123. Kumar KA, Lalitha A, Pavithra D, et al. Maternal dietary folate and/or vitamin B12 restrictions alter body composition (adiposity) and lipid metabolism in Wistar rat offspring. *The Journal of nutritional biochemistry*. Jan 2013;24(1):25-31.
124. Adaikalakoteswari A, Vatish M, Lawson A, et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with lower cord blood HDL cholesterol in white Caucasians living in the UK. *Nutrients*. Apr 02 2015;7(4):2401-2414.
125. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. *The journal of nutrition, health & aging*. Mar 2011;15(3):227-231.
126. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. Oct 2008;105(40):680-685.
127. Fratoni V, Brandi ML. B Vitamins, Homocysteine and Bone Health. *Nutrients*. Apr 2015;7(4):2176-2192.

128. Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. Jun 2012;42(3):269-278.
129. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. Nov 13 1997;337(20):1441-1448.
130. Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia--the dawn of molecular medicine. *N Engl J Med*. Feb 20 2014;370(8):773-776.
131. Tanner SM, Li Z, Perko JD, et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Mar 15 2005;102(11):4130-4133.
132. Maclean LD, Sundberg RD. Incidence of megaloblastic anemia after total gastrectomy. *N Engl J Med*. May 10 1956;254(19):885-893.
133. Lees F, Grandjean LC. The gastric and jejunal mucosae in healthy patients with partial gastrectomy. *AMA Arch Intern Med*. May 1958;101(5):943-951.
134. Chen M, Krishnamurthy A, Mohamed AR, Green R. Hematological disorders following gastric bypass surgery: emerging concepts of the interplay between nutritional deficiency and inflammation. *Biomed Res Int*. 2013;2013:205467.
135. Sala P, Belarmino G, Torrinhas RS, et al. Gastrointestinal Transcriptomic Response of Metabolic Vitamin B12 Pathways in Roux-en-Y Gastric Bypass. *Clin Transl Gastroenterol*. Jan 05 2017;8(1):e212.
136. Shimoda SS, Rubin CE. The Zollinger-Ellison syndrome with steatorrhea. I. Anticholinergic treatment followed by total gastrectomy and colonic interposition. *Gastroenterology*. Dec 1968;55(6):695-704.
137. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *Jama*. Dec 11 2013;310(22):2435-2442.
138. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. May 2005;90(5):585-595.
139. Grasbeck R, Tanner SM. Juvenile selective vitamin B(1)(2) malabsorption: 50 years after its description-10 years of genetic testing. *Pediatric research*. Sep 2011;70(3):222-228.
140. Allen RH, Stabler SP. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces. *The American journal of clinical nutrition*. May 2008;87(5):1324-1335.
141. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. May 01 2012;9(6):345-354.
142. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Sep 2006;160(9):933-936.
143. Madan AK, Orth WS, Tichansky DS, Ternovits CA. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. May 2006;16(5):603-606.
144. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid,

- and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol*. Jun 1990;34(2):99-107.
145. Schneede J, Ueland PM. Novel and established markers of cobalamin deficiency: complementary or exclusive diagnostic strategies. *Semin Vasc Med*. May 2005;5(2):140-155.
 146. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British journal of haematology*. Aug 2014;166(4):496-513.
 147. Moestrup SK, Birn H, Fischer PB, et al. Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin-vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Aug 06 1996;93(16):8612-8617.
 148. Carmel R. Measuring and interpreting holo-transcobalamin (holo-transcobalamin II). *Clinical chemistry*. Mar 2002;48(3):407-409.
 149. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab*. Feb 2005;6(1):47-53.
 150. Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *The American journal of clinical nutrition*. Sep 1999;70(3 Suppl):586S-593S.
 151. Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*. Nov 29 2016;8(12).
 152. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol*. Sep 1995;8(3):533-566.
 153. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. Jun 28 1999;159(12):1289-1298.
 154. Herrmann W, Schorr H, Bodis M, et al. Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur J Clin Invest*. Dec 2000;30(12):1083-1089.
 155. Norman EJ. Urinary methylmalonic acid/creatinine ratio defines true tissue cobalamin deficiency. *British journal of haematology*. Mar 1998;100(3):614-615; author reply 617-618.
 156. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:62-81.
 157. Kwok T, Cheng G, Lai WK, Poon P, Woo J, Pang CP. Use of fasting urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older persons. *Nutrition*. Sep 2004;20(9):764-768.
 158. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *The American journal of medicine*. Mar 1994;96(3):239-246.
 159. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. *Ann Surg*. Aug 2000;232(2):199-201.

- 160.** Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jul 20 2005(3):Cd004655.
- 161.** Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. Jun 2006;23(3):279-285.